

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/051244

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CH  
Number: 00469/04  
Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

**Attestazione**

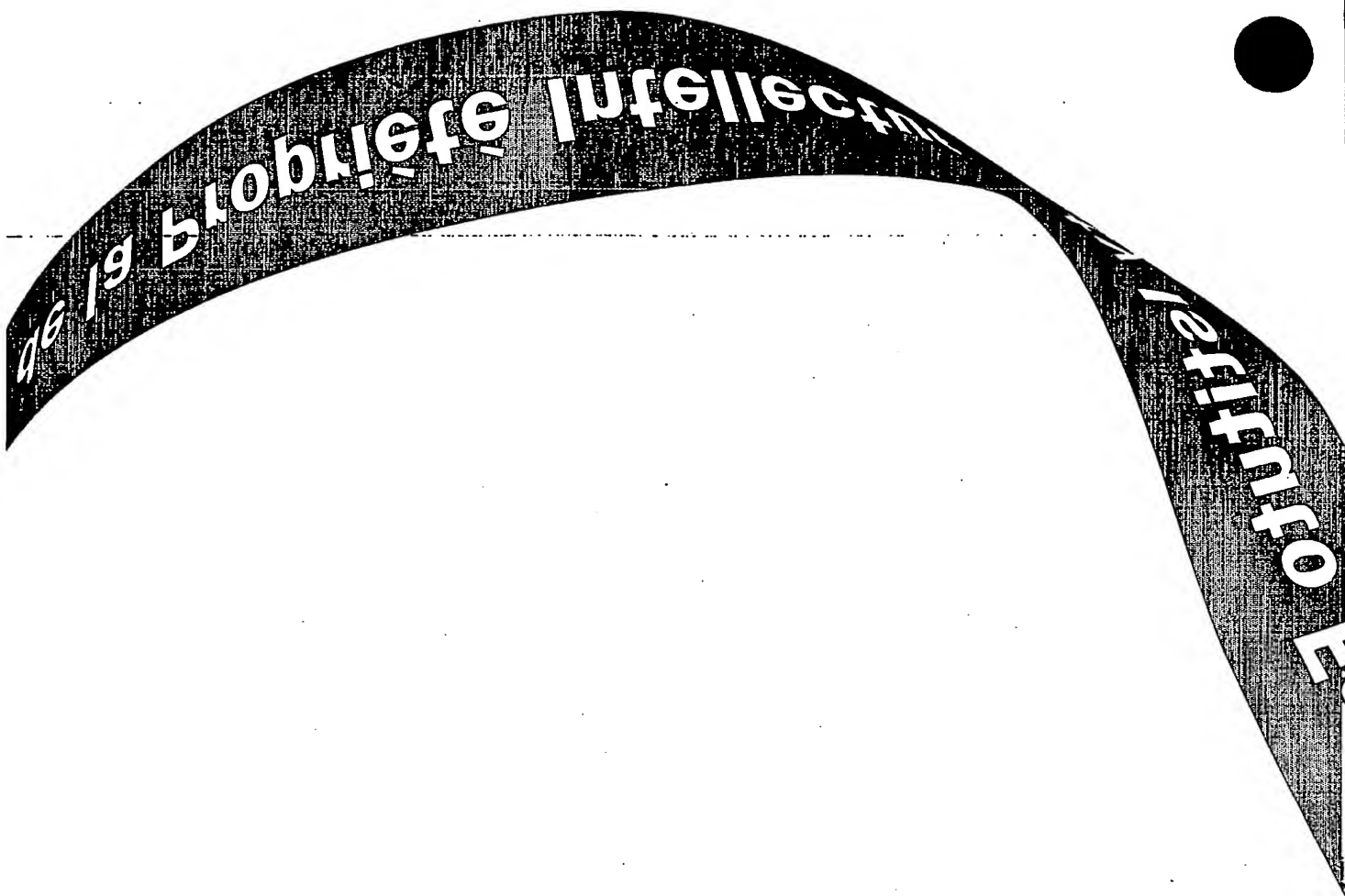
I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 6. JAN. 2005

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

  
Heinz Jenni



Universitatea

**Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00469/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

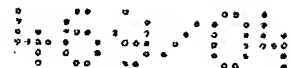
**Titel:**  
Organische Verbindungen.

**Patentbewerber:**  
Speedel Experimenta AG  
Gewerbstrasse 14  
4123 Allschwil

**Vertreter:**  
Solvias AG  
Patente, WKL-402.3.04  
Klybeckstrasse 191  
4002 Basel

**Anmeldedatum:** 19.03.2004

**Voraussichtliche Klassen:** A61K, C07D



**Unveränderliches Exemplar**  
**Exemplaire invARIABLE**  
**Esemplare immutabile**

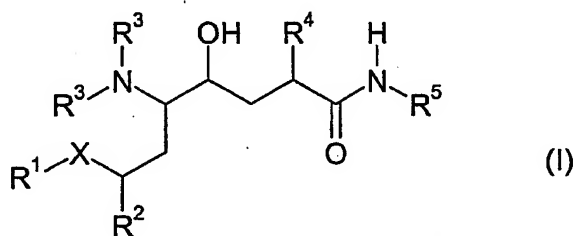
-1-

**Organische Verbindungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Alkansäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.

Alkansäureamide zur Verwendung als Heilmittel sind z.B. aus der EP 678503 bekannt. Hinsichtlich insbesondere der Reninhemmung besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an hoch potenten Wirkstoffen. Hierbei steht die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften im Vordergrund. Diese auf eine bessere Bioverfügbarkeit gerichteten Eigenschaften sind beispielsweise Absorption, metabolische Stabilität, Löslichkeit oder Lipophilie.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel

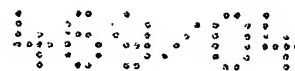


worin

X -CH<sub>2</sub>- oder >CH-OH ist;

(A) R<sup>1</sup> ein gegebenenfalls substituierter Heterocyclylrest oder ein gegebenenfalls substituierter polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist, wenn X Hydroxymethylen ist; oder

(B) R<sup>1</sup> ein Heterocyclylrest oder ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist, welcher durch ein bis vier Reste ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Polyhalogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Polyhalogen-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Nitro, Amino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-



alkoxy, Pyridylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-7</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, , Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Carbamoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Benzoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-Methyloximyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O,N-

Dimethylhydroxylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkanoyl, Aryl- $C_{1-6}$ -alkanoyl oder Heterocyclyl- $C_{1-6}$ -Alkanoyl, sowie gegebenenfalls durch Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder Dihydroxy- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Pyridyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinyl-alkoxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Pyrimidinyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Thienyl, Thienyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Thienyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Furyl, Furyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder Furyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3- $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dem Rest  $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ , wobei  $NR_x$  einen mono- oder di- $C_{1-6}$ -Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt, substituiert ist, wobei für den Fall, dass  $R^1$  Naphthyl oder Cyclohexenophenyl ist, mindestens das nicht an X gebundene Ringsystem wie angegeben substituiert ist; oder

- (C)  $R^1$ , Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-

imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-  
 quinoxalanyl, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1 $\lambda$ 6\*-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl,  
 Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-  
 dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrroliziny, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-  
 isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl,  
 [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-  
 benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-  
 b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-  
 benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl,  
 Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-  
 Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-  
 Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl,  
 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-  
 Dimethylmorpholinyl, Tetrahydropyranly, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-  
 Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl, oder 2-Oxo-  
 tetrahydro-pyrimidinyl;

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>3</sup>, unabhängig voneinander, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl;

R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder unsubstituiertes oder substituiertes  
 Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl;

R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aminoalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkanoylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, HO(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylO-(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, H<sub>2</sub>N-C(O)-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-HN-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,  
 unsubstituiertes oder substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes  
 Heterocyclyl darstellt,

und Salze, insbesondere pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> können als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome  
 enthalten. Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und Hexyl. In  
 einer bevorzugten Ausführungsform stellen in den Verbindungen der Formel (I) R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> je  
 Isopropyl dar.





-5-

R<sup>5</sup> kann als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele für Alkyl sind zuvor angegeben worden. Bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 6 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind 2-Hydroxyethyl-1-yl, 2-Hydroxyprop-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Hydroxybut-1-yl, Hydroxypentyl und Hydroxyhexyl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Methoxyethyl-1-yl, 2-Methoxyprop-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Methoxybut-1-yl, 2-Ethoxyethyl-1-yl, 2-Ethoxyprop-1-yl, 3-Ethoxyprop-1-yl, und 2-, 3- oder 4-Ethoxybut-1-yl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Formyloxymethyl, Formyloxyethyl, Acetyloxyethyl, Propionyloxyethyl und Butyryloxyethyl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aminoalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 4 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind 2- Aminoethyl, 2- oder 3-Aminoprop-1-yl und 2-, 3- oder 4-Aminobut-1-yl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkylaminogruppe enthält bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Methylaminoethyl-1-yl, 2-Dimethylaminoethyl-1-yl, sind 2-Ethylaminoethyl-1-yl, 2-Ethylaminoethyl-1-yl, 3-Methylaminoprop-1-yl, 3-Dimethylaminoprop-1-yl, 4-Methylaminobut-1-yl und 4-Dimethylaminobut-1-yl.

R<sup>5</sup> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Formamidoethyl-1-yl, 2-Acetamidoethyl-1-yl, 3-Propionylamidoethyl-1-yl und 4-Butyrylamidoethyl-1-yl.

$R^5$  kann als  $HO(O)C-C_1-C_6$ -alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

$R^5$  kann als  $C_1-C_6$ -AlkylO-(O) $C-C_1-C_6$ -alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppen enthalten bevorzugt unabhängig voneinander 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Methoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyleth-1-yl, 3-Methoxycarbonylprop-1-yl, 4-Methoxycarbonylbut-1-yl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Ethoxycarbonyleth-1-yl, 3-Ethoxycarbonylprop-1-yl, 4-Ethoxycarbonylbut-1-yl.

$R^5$  kann als  $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Einige Beispiele sind Carbamidomethyl, 2-Carbamidoeth-1-yl, 2-Carbamido-2,2-dimethyleth-1-yl, 2- oder 3-Carbamidoprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Carbamidobut-1-yl, 3-Carbamido-2-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-1,2-dimethylprop-1-yl, 3-Carbamido-3-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-2,2-dimethylprop-1-yl, 2-, 3-, 4- oder 5-Carbamidopent-1-yl, 4-Carbamido-3,3- oder -2,2-dimethylbut-1-yl.

$R^5$  kann als  $C_1-C_6$ -Alkyl-HN-C(O)- $C_1-C_6$ -alkyl oder  $(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$ N-C(O)- $C_1-C_6$ -alkyl linear oder verzweigt sein, und die NH-Alkylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome, sowie die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die zuvor genannten Carbamidoalkylgruppen, deren N-Atom mit einem oder zwei Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl substituiert ist.

Halogen bedeutet beispielsweise F, Cl, Br oder I, bevorzugt F oder Cl.

Beispiele für  $C_1-C_6$ -Alkyl- und Alkoxyreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl bzw. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy und tert.-Butoxy.

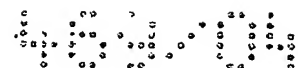
$C_1-C_6$ -Alkylendioxyreste sind vorzugsweise Methylendioxy, Äthylendioxy und Propylendioxy. Beispiele von  $C_1-C_6$ -Alkanoylresten sind Acetyl, Propionyl und Butyryl.

Cycloalkyl bedeutet einen gesättigten, cyclischen Kohlenwasserstoffreste mit 3-8 Kohlenstoffatomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

$C_1-C_6$ -Alkylenreste sind z.B. Methylen, Äthylen, Propylen, 2-Methyl-propylen, Tetra-, Penta- und Hexamethylen;  $C_2-C_6$ -Alkenylenreste sind z.B. Vinylen und Propenylen;  $C_2-C_6$ -Alkinylenreste sind z.B. Ethinylen; Acylreste sind Alkanoylreste, vorzugsweise  $C_1-C_6$ -Alkanoylreste, oder Aroylreste, wie Benzoyl. Aryl bezeichnet ein- oder mehrkernige aromatische Reste, die ein- oder mehrfach substituiert sein können, wie beispielsweise

Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder substituiertes Tetrahydronaphthyl.

Beispiele für Substituenten an Arylresten, Heterocyclylresten und polycyclischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffresten sind C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Polyhalogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, insbesondere Trifluormethyl, Polyhalogen-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Nitro, Amino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylphenyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkylphenyl, Benzoyloxy, Pyridylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-



aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amidiny, Acetamidiny-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-Methyloximyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O,N-Dimethylhydroxylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl; sowie gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Dihydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinylloxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Pyrimidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Thienyl, Thienyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Thienyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Furyl, Furyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Furyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy.

Der Ausdruck polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest bezeichnet Reste wie beispielsweise Naphthyl, Cyclohexenophenyl, Indanyl und Acenaphthyl.

Der Ausdruck Heterocyclyl bezeichnet mono- oder bicyclische, gesättigte und ungesättigte heterocyclische Reste mit 1 bis 4 Stickstoff- und/oder 1 oder 2 Schwefel- oder Sauerstoffatomen, die ein- oder mehrfach, insbesondere ein, zwei- oder dreifach, substituiert sein können. Weiterhin umfasst der Ausdruck Heterocyclyl obige Oxo-substituierte Reste. Beispiele für Heterocyclyl-Reste sind Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Pyrimidinyl, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1λ<sup>6</sup>-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrroliziny, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl. Beispiele gesättigter Heterocyclyl-Reste sind



Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl.

Im Falle von R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> können die Heterocyclylreste zusätzlich noch durch Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy, Heterocyclylalkoxyalkyl oder Heterocyclyl wie beispielsweise Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl oder durch den Rest -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> substituiert sein, wobei NR<sub>x</sub> einen mono- oder di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt.

Der Ausdruck Polyhydroxy-alkyl bezeichnet C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylreste, die mit 2-6 Hydroxy-Gruppen substituiert sein können, wie z.B. Glyceryl, Arabityl, Sorbityl usw.

Die Verbindungen der Formel (I) besitzen mindestens vier asymmetrische Kohlenstoffatome und können deshalb in Form von optisch reinen Diastereomeren,



Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen, Gemischen von diastereomeren Racematen oder als Mesoverbindungen vorliegen. Die Erfindung umfasst alle diese Formen. Diastereomerengemische, diastereomere Racemate oder Gemische von diastereomeren Racematen können nach üblichen Methoden aufgetrennt werden, z.B. durch Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, HPLC und dergleichen.

Salze von Verbindungen mit salzbildenden Gruppen sind insbesondere Säureadditionssalze, Salze mit Basen oder bei Vorliegen mehrerer salzbildender Gruppen gegebenenfalls auch Mischsalze oder innere Salze.

Salze sind in erster Linie die pharmazeutisch verwendbaren oder nicht-toxischen Salze von Verbindungen der Formel (I).

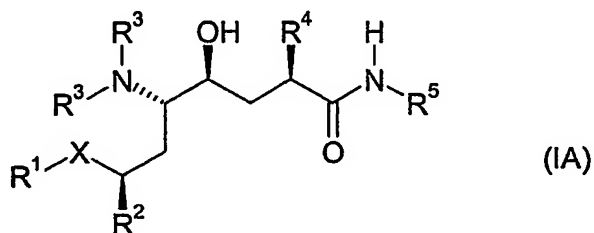
Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel (I) mit einer sauren Gruppe, z.B. einer Carboxy- oder Sulfogruppe, gebildet und sind beispielsweise deren Salze mit geeigneten Basen, wie nichttoxische, von Metallen der Gruppe Ia, Ib, IIa und IIb des Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Zinksalze oder Ammoniumsalze, auch solche Salze, welche mit organischen Aminen, wie gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Mono-, Di- oder Trialkylaminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, oder mit quaternären Ammoniumbasen gebildet werden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Diethyl- oder Triethylamin, Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder  $R_2$ -Hydroxytertiär-butylamin, N,N-Diniederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-amin, wie N,N-Di-N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)-amin, oder N-Methyl-D-glucamin, oder quaternären Ammoniumhydroxiden, wie Tetrabutylammoniumhydroxid. Die Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe, z.B. einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit geeigneten anorganischen Säuren, z.B.

Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure unter Ersatz eines oder beider Protonen, Phosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, z.B. Orthophosphorsäure oder Metaphosphorsäure, oder Pyrophosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, oder mit organischen Carbon-, Sulfon-, Sulfo- oder Phosphonsäuren oder N-substituierter Sulfaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Glucuronsäure, Glucarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Benzoessäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-

Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, ferner Aminosäuren, wie z.B. den weiter vorn genannten  $\alpha$ -Aminosäuren, sowie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, 2- oder 3-Phosphoglycerat, Glucose-6-Phosphat, N-Cyclohexylsulfaminsäure (unter Bildung der Cyclamate) oder mit anderen sauren organischen Verbindungen, wie Ascorbinsäure. Verbindungen der Formel (I) mit sauren und basischen Gruppen können auch innere Salze bilden.

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel (IA)



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und X die für die Verbindungen der Formel (I) oben angegebene Bedeutung haben.

Eine weitere, bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I), bzw. besonders bevorzugt der Formel (IA), sind Verbindungen worin

X CH<sub>2</sub> ist;

R<sup>1</sup> die Bedeutung wie für (A), (B) oder (C), besonders bevorzugt wie für (B) oder (C), angegeben hat;

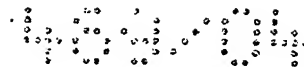
R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist;

R<sup>3</sup> H ist;

R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist;

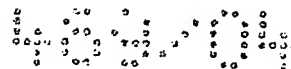
R<sup>5</sup> H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.



Speziell bevorzugte Reste  $R^1$  sind Benzimidazolyl, Di- $C_{1-6}$ -alkoxypyrimidinyl, 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxaliny, 6- und 7-Chinazolinyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl sowie durch ein bis vier Reste ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Carbamoyl, Carboxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Di- $C_{1-6}$ -Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Cyclopropyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, Benzyloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Picolyloxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Di- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Di- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl- $C_{1-6}$ -alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylsulfonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylsulfonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy, Di- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, Di- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbonyl, Acyl- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, (N-Hydroxy)- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-aminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N- $C_{1-6}$ -alkoxy)- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, (N- $C_{1-6}$ -alkoxy)- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N-Acyl)- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbamoyl, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbamoyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbonylamino, (N- $C_{1-6}$ -alkyl)- $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl-carbonylamino, 1- $C_{1-6}$ -





-13-

Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl und 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, Oxo-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyll, 6- und 7-Chinazolinyll, Indolyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-2,3-Dihydrobenzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzothiazinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyridinyl oder Naphthyl oder Cyclohexenophenyl ist, wobei im Falle von Naphthyl bzw. Cyclohexenophenyl mindestens das nicht an X gebundene Ringsystem wie angegeben substituiert ist.

Die Verbindungen der Formel (I) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Ähnliche Herstellungsverfahren werden beispielsweise in EP 678503, WO 01/09079, WO 01/09083, WO 02/02487, WO 02/02500, WO 02/02508, WO 02/08172, WO 02/092828 und in Helvetica Chimica Acta 86 (2003), 2848-2870 bzw. dort zitierter Literatur beschrieben. Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsverfahren können den Beispielen entnommen werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I), bzw. der Formel (IA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird unter anderem experimentell mittels in vitro-Tests nachgewiesen, wobei die Verminderung der Bildung von Angiotensin I in verschiedenen Systemen (Humanplasma, gereinigtes humanes Renin zusammen mit synthetischem oder natürlichem Reninsubstrat) gemessen wird. Unter anderem wird der folgende in vitro-Test gemäss Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 verwendet. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschliessenden Radioimmuno-Assay bestimmt.



Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als  $IC_{50}$  wird diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa  $10^{-6}$  bis etwa  $10^{-10}$  Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, *Callithrix jacchus*) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid (5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoesäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlundsonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der Formel (I), bzw. bevorzugt der Formel (IA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel (I), bzw. bevorzugt der Formel (IA), sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser. Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halfflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositäts erhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), bzw. bevorzugt der Formel (IA), und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen.

Die Verbindungen der Formel (I), bzw. bevorzugt der Formel (IA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovascular wirksamen Mitteln, z.B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequin etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid,



Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I) oder (IA) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

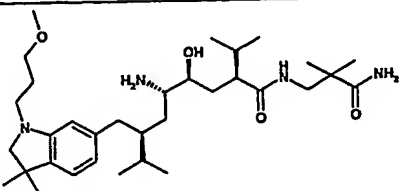
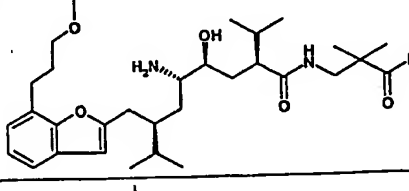
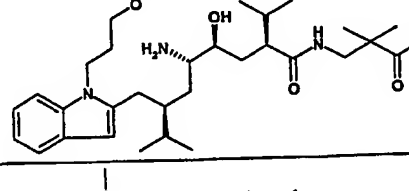
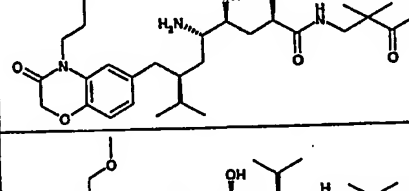
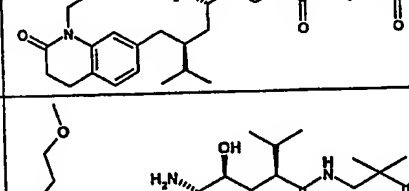
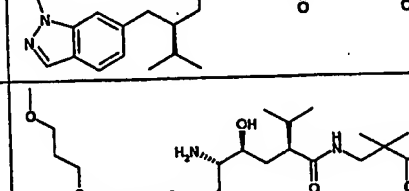
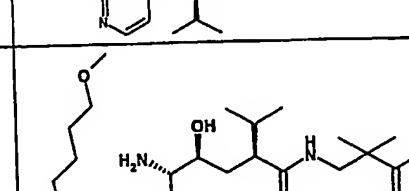
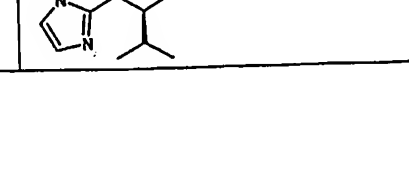
Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „Rf = xx (A)“ bedeutet beispielsweise, dass der Rf-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt.

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

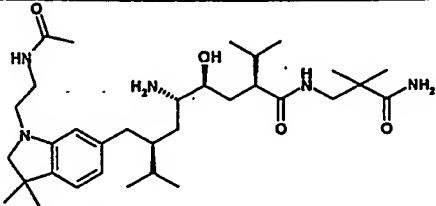
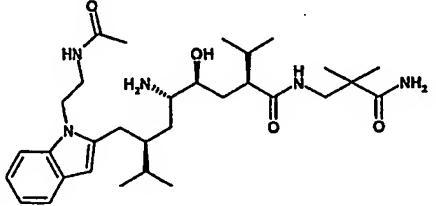
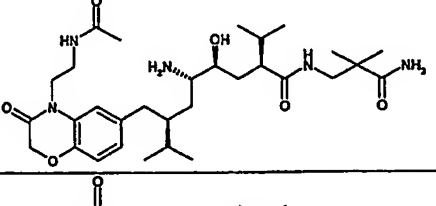
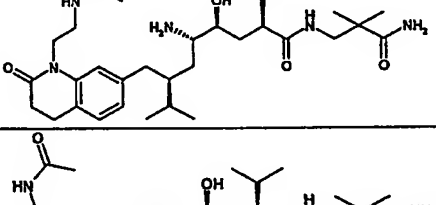
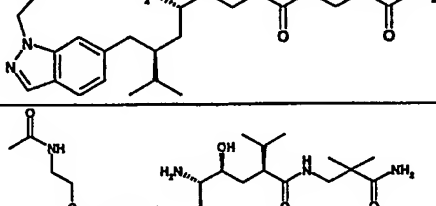
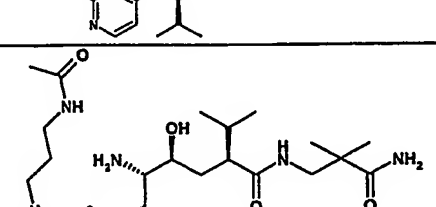
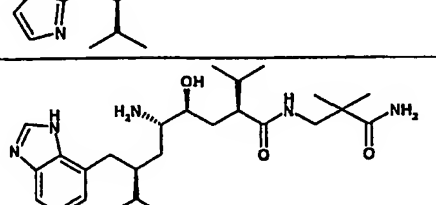

- Rf     Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie
- Rt     Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)
- Smp.   Schmelzpunkt (Temperatur)

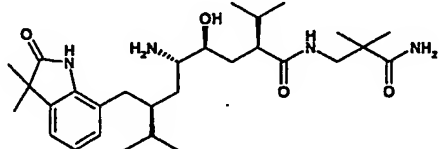
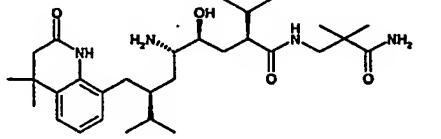
Nr.	Struktur	Aspekt	R <sub>f</sub> (System)	R <sub>t</sub> (Methode)
1				
2a				
2b				
2c				
2d				
2e				
2f				

2g				
2h				
2i				
2j				
2k				
2l				
2m				
2n				

3				
4a				
4b				
5				
6a				
6b				
6c				
6d				



6e				
6f				
6g				
6h				
6i				
6j				
6k				
7				

8a				
8b				

## Dünnschichtchromatographie Fließmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1  
 B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5  
 C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1  
 D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1  
 E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5  
 F Dichlormethan-Methanol = 1:4  
 G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1  
 H Dichlormethan-Methanol = 9:1  
 I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1

## HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 µm); Säule: 4 x 125 mm

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)  
 II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- R<sub>f</sub> Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie  
 R<sub>t</sub> Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)  
 Smp. Schmelzpunkt (Temperatur)

Generelle Methode A: (Azid-Reduktion/Hemifumarat-Salz-Bildung)

Eine Lösung von 1 mmol „Azid-Derivat“ in 6 ml tert.-Butyl methylether und Ethanolamin (1 equiv) wird in Gegenwart von 30 - 60 mg Pd/C 5 % während 2 – 6 Stunden bei 20 – 25° C und 3 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und der Katalysator mit tert.-Butyl methylether gewaschen. Das Filtrat wird nacheinander mit 2N NaOH und Sole gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit tert.-Butyl methylether (2X) nachextrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Fumarsäure (0.525 equiv.) versetzt und in 2 ml Ethanol bei 35°C gelöst und klarfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft – der Rückstand wird bei 35°C in 10-20 ml Acetonitril gelöst und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Suspension

wird auf 0°C gekühlt und nach 2 Stunden abgenutscht. Der Rückstand wird mit Acetonitril gewaschen und anschliessend bei 35°C im Vakuum getrocknet. Man erhält dadurch die Titelverbindung.

Generelle Methode B: (Lacton-Amidierung)

Eine Mischung von 1 mmol „Lacton“, 3-Amino-2,2-dimethyl-propionamid (3 equiv.) und 2-Hydroxypyridin (0.2 equiv.) in Triethylamin (3.6 equiv.) wird während 16 Stunden bei 90°C gerührt. Dann wird ca. die Hälfte vom Triethylamin während 30 Minuten abdestilliert und der Rückstand weitere 8.5 Stunden bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und zwischen Essigester und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigester (2X) nachextrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode C: (Azidierung)

Eine Lösung von 1 mmol „Mesylat“ in 3 ml 1,3-Dimethyl-tetrahydro-pyrimidin-2-on wird mit Natriumazid (2 equiv.) versetzt und während 16 Stunden bei 60°C gerührt (Umsatzkontrolle mit HPLC). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode D: (Mesylierung)

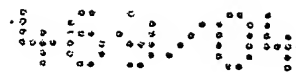
Eine Lösung von 1 mmol „Alkohol“ und Triethylamin (1.2 equiv.) in 3 ml Toluol 2.0 ml bei 0°C wird über 20 Minuten mit Methansulfonyl chlorid (1.2 equiv.) versetzt und während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt, mit 3-Dimethylamino-1-propylamin (0.2 equiv.) versetzt, 15-30 Minuten weiter gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Toluol (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 5:1 Wasser-Sole (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode E: (Bromid-Alkohol Austausch/Lacton-Inversion)

Eine Lösung von 1 mmol „Bromid“ in 5 ml Tetrahydrofuran und 1.5 ml Wasser wird mit 2N LiOH (3 equiv.) versetzt und während 20 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und das THF abdestilliert – die übriggebliebene wässrige Phase wird mit tert.-Butyl methylether gewaschen. Die Mischung wird anschliessend zwischen tert.-Butyl methylether und 4N HCl verteilt – die organische Phase wird während 2 Stunden am Rückfluss gerührt (mit einem Wasserabscheider). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode F: (Bromlactonisierung)

Eine Lösung von 1 mmol „Säure (Cyclohexylamin-Salz)“ in 6 ml Dichlormethan bei 0°C wird mit Trifluoressigsäure (1.1 equiv.) tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf -25°C gekühlt und mit N-Bromsuccinimid (0.97 equiv., 6 Portionen im Abstand von jeweils 15 Minuten) versetzt. Nach 30-60 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt, mit gekühlter Natriumhydrogensulfatlösung (4%-lg) versetzt, mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode G: (Verseifung/Cyclohexylamin-Salz-Bildung)

Eine Lösung von 1 mmol „Ester“ in 5 ml Dioxan und 2.5 ml Wasser bei Raumtemperatur wird mit 2N KOH (2.5 equiv.) versetzt und während 24 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und eingedampft – der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2X) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 9:1 Wasser/Sole extrahiert – die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 4N HCl angesäuert und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in n-Hexan gelöst, mit Cyclohexylamin (1.05 equiv.) versetzt und während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt und abgenutscht. Der Rückstand wird mit gekühlter 1:10 tert.-Butyl methylether/n-Hexan Lösung gewaschen und anschliessend bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält dadurch die Titelverbindung.

Generelle Methode H: (Ni-katalysierte Kopplung)

Eine Mischung von Magnesium-Pulver (4 equiv.) in 20 ml Tetrahydrofuran wird auf 60 erwärmt und dann während 2 Minuten mit 0.1 ml 1-Brom-2-chlorethan versetzt. Eine Lösung von 20 mmol „Chlorid“ und 0.73 ml 1-Brom-2-chlorethan (insgesamt 0.5 equiv.) in 35 ml Tetrahydrofuran wird während 15-30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten am Rückfluss gerührt, anschliessend auf Raumtemperatur gekühlt und unter Argon klarfiltriert („Filtrat 1“). In einem zweiten Reaktionsgefäss wird eine Lösung von 5-Chloro-2(S)-isopropyl-pent-4(E)-ensäure methyl ester (1 equiv.) in 35 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur mit 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethanickel(II)chlorid (0.01 equiv.), Triethylamin (0.1 equiv.) und anschliessend das „Filtrat 1“ versetzt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch auf 15°C gekühlt und während 20 Minuten mit 50 ml 1N HCl versetzt. Die Mischung wird mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 5:1 Wasser-Sole (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode I: (Mesylat-Chlorid Austausch)

Eine Lösung von 10 mmol „Mesylat“ in 13 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur wird mit Lithiumchlorid (2 equiv.) versetzt und während 3 Stunden bei 80°C und anschliessend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft – der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode J: (N-Acyloxazolidinon Reduktion)

Eine Lösung von 1 mmol „N-Acyloxazolidinon“ in 20 ml Tetrahydrofuran bei –30°C wird mit Lithiumborohydrid (1.1 equiv.) versetzt und während 4 Stunden auf 0°C langsam erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1N NaOH gequenchet und anschliessend gerührt bis beide Phasen klar werden. Die Mischung wird zwischen tert.-Butyl methylether und Wasser verteilt – die organische Phase wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode K: (Evans-Alkylierung)

Eine Lösung von 4(R)-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-on (1.2 equiv.) in 2 ml Tetrahydrofuran wird zur Lithium bis(trimethylsilyl)amid-Lösung (1M/THF) (1.2 equiv.) bei -



78°C zugetropft. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 1 mmol „Benzylhalid“ in 2 ml Tetrahydrofuran dazugetropft und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden von –78°C auf 0°C auftauen lassen. Nach 3 Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml 1M Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 1:

5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

Analog Methode A wird aus 0.20 g 5(S)-Azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 5(S)-Azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid

Analog Methode B werden 0.47 g 5(S)-{1(S)-Azido-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

b) 5(S)-{1(S)-Azido-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode C werden 0.52 g Methansulfonsäure 1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

c) Methansulfonsäure 1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl ester

Analog Methode D werden 0.44 g 5(S)-{1(R)-Hydroxy-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

d) 5(S)-{1(R)-Hydroxy-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode E werden 0.51 g 5(R)-{1(S)-Brom-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

e) 5(R)-{1(S)-Brom-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode F werden 0.53 g 2(S)-Isopropyl-7(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-non-4(E)-ensäure\*cyclohexylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

f) 2(S)-Isopropyl-7(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-non-4(E)-ensäure\*cyclohexylamin

Analog Methode G werden 0.44 g 2(S)-Isopropyl-7(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

g) 2(S)-Isopropyl-7(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester

Analog Methode H werden 0.32 g 7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) 7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen

Analog Methode I werden 0.38 g Methansulfonsäure 2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) Methansulfonsäure 2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyl ester

Analog Methode D werden 0.30 g 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butan-1-ol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butan-1-ol

Analog Methode J werden 0.48 g 4(R)-Benzyl-3-{2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyryl}-oxazolidin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) 4(R)-Benzyl-3-{2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyryl}-oxazolidin-2-on

Analog Methode K werden 0.30 g 7-Brommethyl-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) 7-Brommethyl-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen

0.198 ml Brom-trimethyl-silan werden zu einer Lösung von 0.23 g [8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanol in 5 ml Chloroform bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

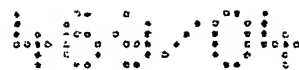
m) [8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanol

1.64 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) werden zu einer Lösung von 0.26 g 8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 20 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml Essigester versetzt, 1 Stunde gerührt, dann mit 3 ml 1M Natriumkaliumtartrat-Lösung versetzt und anschliessend 1 Stunde weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft – der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1M HCl und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

n) 8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Analog Methode F werden 2.02 g 8-Hydroxy-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester und 2.08 g 1-Brom-2-methoxy-ethan umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:



## Beispiel 2:

- a) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[8(R oder S)-(2-methoxy-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester
- b) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester
- c) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester
- d) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[3-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester
- e) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-3-methyl-1H-indol-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3-Methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester
- f) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on
- g) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on
- h) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[7-(3-methoxy-propyl)-benzofuran-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 7-Formyl-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester über 7-(3-Oxo-propenyl)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester und 7-(3-Hydroxy-propyl)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester
- i) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 1H-Indol-2-carbonsäure methyl ester
- j) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester
- k) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester
- l) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-Indazol-6-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 1H-Indazol-6-carbonsäure methyl ester
- m) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[2-(3-methoxy-propoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
 ausgehend von 2-Chlor-isonicotinsäure methyl ester
- n) 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7(S)-[1-(4-methoxy-butyl)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 1H-Imidazol-2-carbonsäure methyl ester

Beispiel 3:

7(S)-[8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

Analog Methode A wird aus 0.20 g 7(S)-[8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 7(S)-[8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid

Eine Lösung von 0.36 g 7(S)-[8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl]-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid in 4 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird mit 4.4 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 3 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

b) 7(S)-[8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl]-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid

Analog Methode B werden 0.30 g N-[2-(7-{2(S)-[2(S)-Azido-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

c) N-[2-(7-{2(S)-[2(S)-Azido-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Methode C werden 0.33 g Methansulfonsäure 3(S)-[8-{2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl]-naphthalen-2-ylmethyl)-1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-pentyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

d) Methansulfonsäure 3(S)-[8-{2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl]-naphthalen-2-ylmethyl)-1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-pentyl ester

Analog Methode D werden 0.29 g N-[2-(7-{2(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

e) N-[2-(7-{2(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Methode E werden 0.32 g N-[2-(7-{2(S)-[2(S)-Brom-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(R)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.





- f) N-[2-(7-{2(S)-[2(S)-Brom-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(R)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode F werden 0.28 g 7(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure•cyclohexylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- g) 7(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure•cyclohexylamin  
Analog Methode G werden 0.29 g 7(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- h) 7(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester  
Analog Methode H werden 0.23 g N-{2-[7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- i) N-[2-[7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode I werden 0.26 g Methanesulfonsäure 2(R)-(8-{2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-3-methyl-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- j) Methanesulfonsäure 2(R)-(8-{2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-3-methyl-butyl ester  
Analog Methode D werden 0.22 g N-[2-[7-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- k) N-[2-[7-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode J werden 0.31 g N-(2-[7-(2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl)-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- l) N-[2-[7-(2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode K werden 0.22 g N-[2-(7-Brommethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- m) N-[2-(7-Brommethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Beispiel 11 werden 0.37 g N-[2-(7-Hydroxymethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.
- n) N-[2-(7-Hydroxymethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Eine Lösung von 2.0 g 8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 35 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird portionenweise mit 0.25 g Lithiumborohydrid versetzt. Nach 23 Stunden werden 35 ml

Methanol zugetropft und die erhaltene Mischung bei 40°C eingedampft. Der Rückstand wird nochmals mit 35 ml Methanol versetzt und wiederum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis/1N HCl versetzt und mit Dichlormethan (3X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

o) 8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.27 g 8-(2-Acetyl-amino-ethyl)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 2 ml N,N-Dimethylformamid bei 0°C wird mit 0.042 Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit 0.20 ml (2-Chloromethoxy-ethyl)-trimethyl-silan versetzt und während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis-Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

p) 8-(2-Acetyl-amino-ethyl)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Suspension von 0.62 g Natriumacetat, 1.13 g 8-Cyanomethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester und 6 ml Essigsäureanhydrid in wird in Gegenwart von 0.13 g Raney-Nickel während 5 Stunden bei 50°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

q) 8-Cyanomethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.28 g 8-Brommethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 6 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur wird mit 0.15 g Natriumcyanid versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des R<sub>f</sub>-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 4:

a) 7(S)-[8-(2-Acetyl-amino-ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester über 8-Cyanomethylen-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester, 8-Cyanomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester und 8-(2-Amino-ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester

b) 7(S)-[7-(2-Acetyl-amino-ethyl)-benzofuran-2-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 7-Methyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester über 7-Brommethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester und 7-Cyanomethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Beispiel 5:



7(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

Analog Methode A wird aus 0.20 g 7(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 7(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid  
Analog Beispiel 3a werden 0.37 g 7(S)-[4-(2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

b) 7(S)-[4-(2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid  
Analog Methode B werden 0.31 g N-[2-(6-{2(S)-[2(S)-Azido-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

c) N-[2-(6-{2(S)-[2(S)-Azido-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode C werden 0.33 g Methansulfonsäure 3(S)-[4-(2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-pentyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

d) Methansulfonsäure 3(S)-[4-(2-[acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-pentyl ester  
Analog Methode D werden 0.30 g N-[2-(6-{2(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

e) N-[2-(6-{2(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode E werden 0.32 g N-[2-(6-{2(S)-[2(S)-Brom-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(R)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

f) N-[2-(6-{2(S)-[2(S)-Brom-2-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(R)-yl)-ethyl]-3-methyl-butyl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode F werden 0.28 g 7(R)-[4-(2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-

ensäure\*cyclohexylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

g) 7(R)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure\*cyclohexylamin  
Analog Methode G werden 0.29 g 7(R)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) 7(R)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-isopropyl-8-methyl-non-4(E)-ensäure methyl ester  
Analog Methode H werden 0.23 g N-{2-[6-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) N-{2-[6-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode I werden 0.26 g Methansulfonsäure 2(R)-(4-{2-[acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-3-methyl-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) Methansulfonsäure 2(R)-(4-{2-[acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-3-methyl-butyl ester  
Analog Methode D werden 0.23 g N-{2-[6-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) N-{2-[6-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode J werden 0.31 g N-{2-[6-(2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) N-{2-[6-(2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Methode K werden 0.22 g N-{2-[6-(6-Brommethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

m) N-{2-[6-(6-Brommethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Beispiel 1l werden 0.38 g N-{2-[6-(6-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

n) N-{2-[6-(6-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-acetamid  
Analog Beispiel 3n werden 0.42 g 4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.



- o) 4-[2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester

Analog Beispiel 3o werden 0.29 g 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- p) 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester  
Eine Lösung von 0.082 ml Acetylchlorid in 3 ml Dichlormethan wird zu einer Lösung von 0.25 g 4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester und 0.15 ml Triethylamin in 27 ml Dichlormethan bei 0°C zugegeben. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Eis-Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- q) 4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester  
Eine Lösung von 0.52 g 4-Cyanomethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester in 20 ml Tetrahydrofuran bei 0°C wird mit 10 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1M/THF) tropfenweise versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 20 ml Methanol gequenchet und anschliessend eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 5 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 6:

- a) 7(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester über 3-Oxo-4-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-[2-(Toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Azido-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester

- b) 7(S)-[3-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester über 3-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester

- c) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-3-methyl-1H-indol-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat  
ausgehend von 3-Methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-3-methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester

- d) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-acetamid, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-

N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid und N-[2-(6-Brommethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

e) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über 3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-acetamid, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid und N-[2-(6-Brommethyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

f) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indol-2-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 1H-Indol-2-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indol-2-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure methyl ester

g) 7(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester über 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester und 4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester

h) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester

i) 7(S)-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indazol-6-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 1H-Indazol-6-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indazol-6-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-1H-indazol-6-carbonsäure methyl ester

j) 7(S)-[2-(2-Acetylamino-ethoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 2-Chlor-isonicotinsäure methyl ester über 2-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethoxy}-isonicotinsäure methyl ester

k) 7(S)-[1-(3-Acetylamino-propyl)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 1H-Imidazol-2-carbonsäure methyl ester über 1-(3-Acetylamino-propyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure methyl ester und 1-{3-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-2-carbonsäure methyl ester

Beispiel 7:

5(S)-Amino-7(S)-(3H-benzoimidazol-4-ylmethyl)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

Analog Methode A wird aus 0.20 g 5(S)-Azido-7(S)-(3H-benzoimidazol-4-ylmethyl)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 5(S)-Azido-7(S)-(3H-benzoimidazol-4-ylmethyl)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid

Analog Beispiel 3a werden 0.31 g 5(S)-Azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-7(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- b) 5(S)-Azido-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-7(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid

Analog Methode B werden 0.26 g 5(S)-{1(S)-Azido-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- c) 5(S)-{1(S)-Azido-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode C werden 0.28 g Methansulfonsäure 1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- d) Methansulfonsäure 1(R)-(4(S)-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-yl)-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl ester

Analog Methode D werden 0.24 g 5(S)-{1(R)-Hydroxy-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- e) 5(S)-{1(R)-Hydroxy-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode E werden 0.28 g 5(R)-{1(S)-Brom-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- f) 5(R)-{1(S)-Brom-4-methyl-3(S)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-3(S)-isopropyl-dihydro-furan-2-on

Analog Methode F werden 0.24 g 2(S)-Isopropyl-8-methyl-7(R)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-non-4(E)-ensäure\*cyclohexylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- g) 2(S)-Isopropyl-8-methyl-7(R)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-non-4(E)-ensäure\*cyclohexylamin

Analog Methode G werden 0.24 g 2(S)-Isopropyl-8-methyl-7(R)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-non-4(E)-ensäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

- h) 2(S)-Isopropyl-8-methyl-7(R)-[3-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-non-4(E)-ensäure methyl ester

Analog Methode H werden 0.37 g 7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) 7-(2(R)-Chlormethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol

Analog Methode I werden 0.43 g Methansulfonsäure 3-methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) Methansulfonsäure 3-methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyl ester

Analog Methode D werden 0.35 g 3-Methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butan-1-ol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) 3-Methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butan-1-ol

Analog Methode J werden 0.26 g 5(R)-Benzyl-1-{3-methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyryl}-pyrrolidin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) 5(R)-Benzyl-1-{3-methyl-2(R)-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyryl}-pyrrolidin-2-on

Analog Methode K werden 0.34 g 7-Brommethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

m) [1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-methanol

Analog Beispiel 3n werden 0.31 g 1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

n) 1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester

Analog Beispiel 3o werden 0.18 g 1H-Benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 7 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 8:

a) 5(S)-Amino-7(S)-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-7-ylmethyl)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 3,3,7-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über 3,3,7-Trimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on und 7-Brommethyl-3,3-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

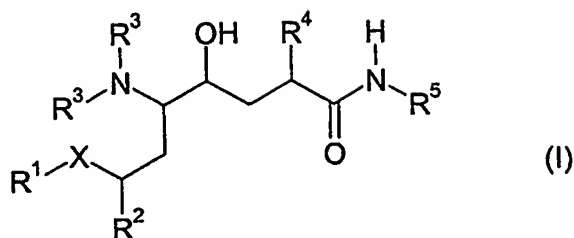
b) 5(S)-Amino-7(S)-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-ylmethyl)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-8-methyl-nonansäure (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amid-hemifumarat

ausgehend von 2-Amino-benzoesäure methyl ester über 2-(3-Methyl-but-2-enoylamino)-benzoesäure methyl ester, 4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester und 4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester



## Patentansprüche:

## 1. Verbindung der allgemeinen Formel



worin

X -CH<sub>2</sub>- oder >CH-OH ist;

- (A) R<sup>1</sup> ein gegebenenfalls substituierter Heterocyclylrest oder ein gegebenenfalls substituierter polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist, wenn X Hydroxymethylen ist; oder
- (B) R<sup>1</sup> ein Heterocyclylrest oder ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist, welcher durch ein bis vier Reste ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Polyhalogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Polyhalogen-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Nitro, Amino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Pyridylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-7</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, , Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Carbamoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Benzoyloxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-

Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-  
 6-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylcarbonyloxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-  
 oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-  
 6-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkoxy,  
 C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl,  
 Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-  
 alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-  
 Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-  
 C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-  
 alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-  
 Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-  
 6-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-  
 Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-  
 6-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
 sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-Methyloximyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O,N-  
 Dimethylhydroxylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl  
 oder Heterocycl-C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl, sowie gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkoxy oder Dihydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy,  
 Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyrimidinyl,  
 Pyrimidinyl-alkoxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Pyrimidinyl-  
 C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Thienyl, Thienyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Thienyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Furyl, Furyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder  
 Furyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl,  
 Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl,  
 Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-  
 alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-

alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dem Rest -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>, wobei NR<sub>x</sub> einen mono- oder di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt,

substituiert ist, wobei für den Fall, dass R<sup>1</sup> Naphthyl oder Cyclohexenophenyl ist, mindestens das nicht an X gebundene Ringsystem wie angegeben substituiert ist; oder

- (C) R<sup>1</sup>, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Morpholinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinolaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1λ<sup>6</sup>-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrroliziny, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-

Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl, oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl ist;

$R^2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl;

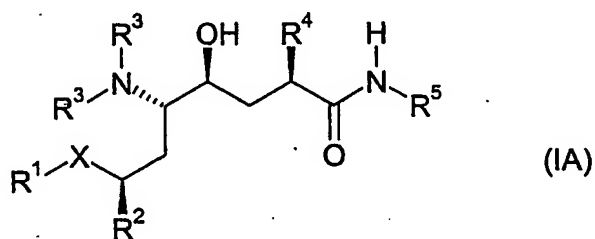
$R^3$ , unabhängig voneinander, H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyl;

$R^4$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

$R^5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -AlkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl darstellt,

und ihr Salz, insbesondere ihr pharmazeutisch anwendbares Salz.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA)



handelt, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und X die für die Verbindungen der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin

X  $CH_2$  ist;

$R^1$  die Bedeutung wie für (A), (B) oder (C), besonders bevorzugt wie für (B) oder (C), angegeben hat;

$R^2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist;



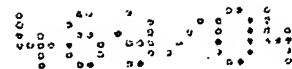
-41-

R<sup>3</sup> H ist;R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist;R<sup>5</sup> H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist;

und ihr pharmazeutisch anwendbares Salz.

4. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Rest R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzimidazolyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkoxypyrimidinyl, 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyll, 6- und 7-Chinazolinyll, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl und Benzofuranyl sowie durch ein bis vier Reste ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Carbamoyl, Carboxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, Benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Picolyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-

alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl und 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes 6- und 7-Chinoly, 6- und 7-Isochinoly, 6- und 7-Tetrahydrochinoly, Oxo-Tetrahydrochinoly, 6- und 7-Tetrahydroisochinoly, 6-Chinoxaliny, 6- und 7-Chinazoliny, Indolyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-2,3-Dihydrobenzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzothiazinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyridinyl, Naphthyl und Cyclohexenophenyl, wobei im Falle von Naphthyl bzw. Cyclohexenophenyl mindestens das nicht an X gebundene Ringsystem wie angegeben substituiert ist.



5. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

6. Pharmazeutisches Präparat enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 in freier Form oder als pharmazeutisch verwendbares Salz.

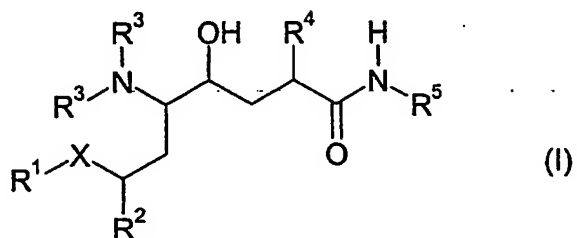
7. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen.

8. Verwendung gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung zusätzlich mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, erfolgt.

9. Verfahren zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers mit einer wirksamen Menge einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 erfolgt.

## Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft neue Alkansäureamide der allgemeinen Formel



worin X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>5</sup> die in der Beschreibung näher erläuterten Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.